

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-215849

(43) 公開日 平成7年(1995)8月15日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/12	A D T	9454-4C		
31/045	A B J	9454-4C		
// C 0 7 C 33/02		9159-4H		
50/14				
50/32				

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平6-24956

(22) 出願日 平成6年(1994)1月28日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 原 久仁子

東京都北区滝野川2丁目32番10-614号

(72) 発明者 秋山 康博

東京都東久留米市南沢2丁目18番21号

(72) 発明者 中村 哲也

東京都文京区音羽1丁目16番2-406号

(54) 【発明の名称】 抗骨粗鬆症剤

(57) 【要約】

【目的】 臨床で有効性・安全性の高い抗骨粗鬆症剤を提供する。

【構成】 正常の骨ではカルシウムの吸収と形成が交互にバランスよく行われているが、これが崩れて吸収が促進すると、骨量が減少して骨折しやすく、疼痛も伴い骨粗鬆症と呼ばれる。特に閉経後の女性に多く、有用性の高い治療薬が求められている。さらに治療は長期に亘るため高い安全性も必要である。従来骨粗鬆症の治療には、女性ホルモン、カルシトニン、活性ビタミンD₃、イブリフラボンが用いられてきた。しかし女性ホルモンには乳癌・子宮内膜癌等の重篤な副作用発現の恐れがあり、カルシトニンは注射でしか投与できず、活性ビタミンD₃は高カルシウム血症を引き起こしやすく、イブリフラボンは長期投与した際の有効性・安全性が十分確認されていない等の問題点があった。しかし本発明にかかるゲラニルゲラニオールは、意外にも骨芽細胞と脾細胞の共存系において破骨細胞の形成を抑制する作用を有しており、安全性も高く、臨床上有用な抗骨粗鬆症剤となり得る。

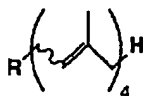
BEST AVAILABLE COPY

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式で表されるポリイソプレノイド誘導体を有効成分とする抗骨粗鬆症剤。

【化 1】



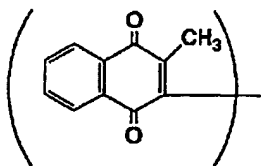
【式中、下記化学式で表される結合

【化 2】



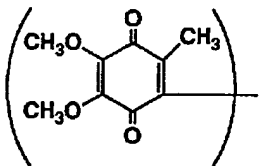
は E 型二重結合または Z 型二重結合を、R は水酸基、下記化学構造式で表される基、

【化 3】



または下記化学構造式で表される基

【化 4】



を意味する。】

【請求項 2】 ポリイソプレノイド誘導体が (2E, 6E, 10E) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、(2E, 6Z, 10E) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、(2E, 6E, 10Z) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、(2E, 6Z, 10Z) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、(2Z, 6E, 10E) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、(2Z, 6Z, 10E) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、(2Z, 6E, 10Z) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、(2Z, 6Z, 10Z) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、2-メチル-3-((3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ナフ

2

トキノン、2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-((3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ベンゾキノンから選ばれた 1 種である請求項 1 記載の抗骨粗鬆症剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ポリイソプレノイド誘導体の破骨細胞形成抑制作用に基づく、抗骨粗鬆症剤に関する。

【0002】

【発明の背景】 正常の骨においては、骨吸収（骨盤の溶解）と骨形成が交互にバランスよく行われて、代謝回転しつつも一定の骨量に保たれている。ところがこのバランスが崩れて、吸収が促進すると骨量が減少し、骨が細くなって骨折しやすくなり、また疼痛を伴う場合もある。このような状態を骨粗鬆症と呼んでおり、特に閉経後の女性に多いことが特徴である。統計によっても異なるが、この年代の女性においては約 1/4 に認められるとの報告もあり、有用性の高い治療薬が求められている。さらに治療は長期に亘るため、高い安全性も必要である。

【0003】 骨粗鬆症の発生メカニズムはまだ完全には明らかにはなっていないが、治療にあたっては、骨吸収を抑制するか、または骨形成を促進することが必要と考えられている。

【0004】

【従来技術】 このような考えに基づき、これまで骨粗鬆症の治療には、女性ホルモン（エストロゲン）、カルシトニン、活性ビタミン D₃、イブリフラボンが臨床導入されてきた。

【0005】

【本発明が解決しようとする問題点】 女性ホルモン（エストロゲン）は、骨吸収抑制作用と骨形成促進作用を合わせ持ち、骨粗鬆症の進行を抑制する。しかし長期投与にあたっては、腹部膨満・悪心等の消化器症状に加え、乳癌・子宮内膜癌の発生を始め、子宮内膜出血・帯下の増加・乳房痛など、女性ホルモンに特有の重篤な副作用が発現する恐れがあり、さらに糖代謝・脂質代謝異常、静脈血栓等の副作用も認められている。したがって長期投与した際の安全性に問題がある。

【0006】 カルシトニンは破骨細胞上のカルシトニン・レセプターに結合して、破骨細胞の骨吸収を阻害するため、強力な治療効果を有する。また中枢神経系において他のホルモン等との相互作用を介して鎮痛作用を発現すると考えられており、骨粗鬆症における疼痛改善の承認も得られている。しかしカルシトニンはペプチドであるため経口投与することができず、週 2 回、筋肉内注射しなければならない。筋肉内注射は特に痛みが強く、長期に亘って治療を続けることには無理がある。さらに注

30

40

50

射に伴ってショックを起こす恐れがあり、慎重な投与が必要である上に、悪心・嘔吐・食欲不振等の消化器症状、顔面紅潮・灼熱感等の循環器症状などの副作用発現頻度が高い、耐薬性が生じる等の問題もあった。

【0007】活性ビタミンD₃は小腸でのカルシウム吸収および腎臓におけるカルシウム再吸収を促進し、骨における骨吸収・骨形成バランスを改善すると考えられている。しかし前破骨細胞から破骨細胞に分化させる作用も有しており、骨粗鬆症の治療においては逆に悪化させるケースもあり得る。さらにその作用機序から投与量が過剰になると高カルシウム血症を起こしやすく、石灰沈着に起因する腎臓障害や消化器障害をもたらすことが知られている。したがって治療にあたっては定期的に血清カルシウム濃度をチェックする必要があり、臨床上、非常に使いにくかった。

【0008】イブリフラボンは破骨細胞の形成を直接抑制し、また間接的に破骨細胞の活性も抑制する。さらに骨芽細胞の増殖も促進することにより、骨量減少抑制作用を発現する。しかし臨床応用されて間もないため、長期投与した際の有効性・安全性に関しては十分に確認されていない。

【0009】このように、骨粗鬆症治療薬として、優れた有効性と安全性を兼ね備えた薬剤はないのが現状であり、臨床で有用性の高い医薬品の開発が強く望まれている。

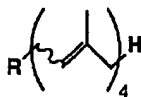
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、従来の抗骨粗鬆症剤が有する上記問題点を改善し、臨床で有用性の高い新規医薬品を目指して永年検討を続けてきた。その結果、意外にも本発明にかかるポリイソプレノイド誘導体が骨芽細胞と脾細胞の共存系において破骨細胞の形成を抑制する作用を有しており、抗骨粗鬆症剤として所期の目的を達成できることを見出し本発明を完成した。

【0011】ここで、本発明にかかるポリイソプレノイド誘導体は下記化学式で表される。

【0012】

【化5】



【0013】式中、下記化学式で表される結合は

【0014】

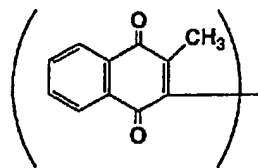
【化6】



【0015】E型二重結合またはZ型二重結合を、Rは水酸基、下記化学構造式で表される基、

【0016】

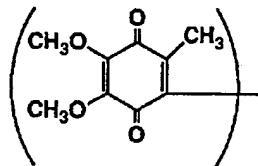
【化7】



【0017】または下記化学構造式で表される基を意味する。

【0018】

【化8】



【0019】本発明にかかるポリイソプレノイド誘導体は、分子内に二重結合を4カ所有しており8種類の幾何異性体が存在するが、本発明においてはいずれかの1種類を用いてもよく、また2種類以上の混合物でもよく限定されないが、中でも(2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール、(2E, 6E, 10E)-2-メチル-3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ナフトキノン、(2E, 6E, 10E)-2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ベンゾキノンがより好ましい。

【0020】上記ポリイソプレノイド誘導体の幾何異性体について、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール(一般名; グラニルグラニオール)を例にとってさらに詳しく例示すると、以下の通りである。

(1) (2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール

(2) (2E, 6Z, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール

(3) (2E, 6E, 10Z)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール

(4) (2E, 6Z, 10Z)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール

(5) (2Z, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール

(6) (2Z, 6Z, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール

(7) (2Z, 6E, 10Z)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール

(8) (2Z, 6Z, 10Z)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール

【0021】本発明化合物は天然由来の化合物であり、10 合成的に得ることもできる。[テトラヘドロノ・レターズ, 2, 189-198, 1967., アングバンテ・ケミー (Angew. Chem.), 17, 53-90 (1959)., EP-243849号公報]

【0022】またグラニルグラニオールは、生体内においてポリイソプレノイド、コレステロール、ステロイド、ユビキノ、ドリコール等の多くの生理活性物質を生成する際の前駆体(基質)であり、LD₅₀値は実験的*

(2E, 6E, 10E)-2-メチル-3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6-10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ナフトキノ
の急性毒性 (LD₅₀: mg/Kg)

投与経路		ラ ッ ト		マ ウ ス	
		雄	雌	雄	雌
経口 皮下 腹腔	□	> 5000	> 5000	> 5000	> 5000
		> 5000	> 5000	> 5000	> 5000
		> 5000	> 5000	> 5000	> 5000

【0025】(2E, 6E, 10E)-2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ベンゾキノ(一般名: ユビキノ4)も生体内物質であり、LD₅₀値は実験的に測定できない程高く、安全性の極めて高い化合物である。

【0026】投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤などの経口製剤、軟膏、貼付剤等の外用剤および注射製剤が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用いて常法により製造することができる。

【0027】すなわち経口製剤を製造するには、本発明にかかるポリイソプレノイド誘導体と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

【0028】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、

*に測定できない程高く、安全性の極めて高い化合物である。

【0023】さらに(2E, 6E, 10E)-2-メチル-3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ナフトキノ(一般名: メナテトレノン)は、胆道閉塞・胆汁分泌不全による低プロトロンビン血症、新生児低プロトロンビン血症、分娩時出血、抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症、クマリン系抗凝固薬投与中に起こる低プロトロンビン血症の治療薬として、すでに臨床で広く用いられており、その安全性は確認されている。(2E, 6E, 10E)-2-メチル-3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ナフトキノの急性毒性値を以下に示す。

【0024】

【表1】

結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

【0029】また注射用製剤を製造する際には、本発明にかかるポリイソプレノイド誘導体いずれか1種類以上に、pH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

【0030】外用剤を製造する際には限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。

【0031】使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐

防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて他の分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

【0032】本発明におけるポリイソプレノイド誘導体の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症、併用薬などによって異なり限定されず、また投与経路などによ

＊あり、好ましくは300mq～2000mqであり、さらに好ましくは500mq～1500mqであり、これを経口、静脈内または経皮投与する。

【0033】次に本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【0034】

【実施例】

実施例1 顆粒剤

【0035】

【表2】

<処方>

原料	配合量 (mg)
1) グラニルグラニオール	100.0
2) 無水ケイ酸	100.0
3) D-マンニトール	450.0
4) ヒドロキシプロピルセルロース	40.0
5) dl- α -トコフェロール	0.2
6) タルク	10.0
7) 乳糖	約 300.0

【0036】実施例2 錠剤

20※【表3】

【0037】

※

<処方>

原料	配合量 (mg)
1) グラニルグラニオール	10.0
2) ヒドロキシプロピルセルロース	50.0
3) 乳糖	100.0
4) トウモロコシデンプン	20.0
5) 無水ケイ酸	3.0
6) ステアリン酸マグネシウム	0.2
7) マクロゴール6000	3.0
8) ポリビニルピロリドン	0.6
9) アラビアゴム末	3.0
10) 沈降炭酸カルシウム	4.0
11) 酸化チタン	10.0
12) タルク	15.0
13) 白糖	約 60.0

【0038】実施例3 注射剤

★【表4】

【0039】

★

<処方>

原料	配合量 (重量%)
1) グラニルグラニオール	1.0
2) ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート	3.5
3) D-ソルビトール	5.0
4) リン酸二水素ナトリウム (NaH_2PO_4)	0.08
5) リン酸水素ナトリウム (Na_2HPO_4)	0.07
6) 精製水	加えて100.0

【0040】実施例4 外用剤

【表5】

【0041】

<処方>

原料	配合量 (重量%)
1) グラニルグラニオール	1.0
2) スクワラン	10.0
3) ミリスチン酸イソプロピル	7.0
4) ベヘニルアルコール	1.0
5) セトステアリルアルコール	5.5
6) ステアリン酸モノグリセリン	2.0
7) dl- α -トコフェロール	0.05
8) POE (20) モノステアリン酸ソルビタン	2.0
9) キサンタンガム	0.1
10) 1, 3-ブチレングリコール	2.0
11) グリセリン	3.0
12) D-ソルビトール	5.0
13) パラベン	0.2
14) 精製水	加えて100.0

【0042】最後に、本発明にかかるポリイソプレノイド誘導体の抗骨粗鬆症剤としての有用性を示すため、骨芽細胞と脾細胞の共存系において、破骨細胞の形成を抑制作用を確認した効果実験例を挙げる。

【0043】

【発明の効果】なお実験に用いた被験化合物は以下の通りである。

【0044】(1) (2E, 6E, 10E)-2-メチル-3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ナフトキノン (本発明化合物、一般名; メナテトレノンまたはビタミンK₂)

(2) 3-メチル-2-ブテン-1-オール

(3) グラニオール

(4) ファルネソール

(5) (2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン-1-オール (本発明化合物、一般名; グラニルグラニオール)

(6) グラニルファルネソール

(7) ファルネシルファルネソール

(8) グラニルグラニルファルネソール

(9) ソラネソール

(10) デカブレノール

(11) ファルネシルアセトン

(12) グラニルグラニルアセトン

(13) (2E, 6E, 10E)-2, 3-ジメトキシ-5-メチル-6-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエニル)-1, 4-ベンゾキノン (本発明化合物、一般名; ユビキノン4)

【0045】(方法)

(1) 被験化合物溶液の調製

それぞれの被験化合物を、 10^{-5} M濃度となるようにエタノールに溶解し、被験化合物溶液とした。

【0046】(2) 骨芽細胞の採取

継代培養しているマウス骨髄由来の骨芽細胞(TMS-14)

を、0.05%-トリプシン溶液で剥離し、10%-ウシ胎児血清(以下、FCS)含有・培養基礎液(以下、 α -MEM)〔商品名; ギブコ(Gibco)社製、ミニマム・エッセンシャル・メディウム〕で、細胞数が 5×10^3 個/mlになるように調整した。

【0047】(3) 脾細胞の採取

5~8週齢のddy系雄性マウス(SLC)を頸椎脱臼させ、無菌的に脾臓を取り出した。針を使って、10%-FCS含有・ α -MEM液中に、脾臓から細胞をほぐし出し、よく攪拌した。5分間放置後、組織片を沈めた上清を、フィコール液:ウログラフィン液(6:2)混和液 3ml上加え、20°C、1200回転にて15分間遠心分離した。混和液と培養液の境界に集まった細胞を、コマゴメビペットで集め、よく攪拌した後、細胞数が 5×10^3 個/mlになるように調整した。

【0048】(4) 培養方法

以下、培養条件は、培養液として(1)で調製した被験化合物溶液を 10^{-5} M濃度となるように添加した10%-FCS含有・ α -MEM液を用い(コントロールには被験化合物溶液を無添加)、5%-CO₂:95%-空気中にて、37°Cで行った。24穴シャーレを用い、4穴に(2)で採取・調整した骨芽細胞 5×10^3 個/ml/穴をまき、1日後、その上に(3)で採取・調整した脾細胞 5×10^3 個/ml/穴をまいた。脾細胞をまいた日を第0日として7日間培養した。(すべての被験化合物とも n=4) また培養液を3日ごとに交換した。7日後に、破骨細胞数を表すパラメーターである、細胞層中の酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(以下、TRACP)活性を測定した。

【0049】(5) TRACP活性の測定

測定には酸性ホスファターゼ II-Wコー(和光純薬社製)のキットを用いた。24穴シャーレの培養液を取り除き、そこに基質を直接入れ、37°Cで1時間インキュベーションした。その後インキュベーションした基質の一定量をスピッツに分取し、発色液を加えて、500nmで吸光度を測定した。なお測定値は、カインド・キング(kind-king)法単位を用い、(KA-U/穴)で示した。

【0050】(結果) 骨芽細胞と脾細胞の共存系におい

て、各被験化合物が破骨細胞の形成に与える影響を、破骨細胞数を表すパラメーターであるTRACP活性で、表5および図1に示す。

*【0051】

【表6】

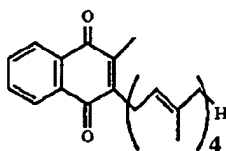
*

種々のポリイソプレノイド誘導体の、骨芽細胞と脾細胞共存培養系に対する影響
(各化合物 $[10^{-5}M]$ を加えて7日間培養した際のTRACP活性を平均±標準誤差で示す。)

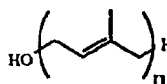
化合物	構造式	n=	一般名	TRACP活性 (KA-U/穴)
			コントロール	117.00 ± 0.82
A	I		メナテトレノン	8.43 ± 2.95**
B	II	1	3-メチル-2-ブテン-1-オール	119.66 ± 3.41
C	II	2	ゲラニオール	125.83 ± 1.43**
D	II	3	ファルネソール	130.18 ± 0.29**
E	II	4	ゲラニルゲラニオール	12.33 ± 0.90**
F	II	5	ゲラニルファルネソール	116.72 ± 2.45
G	II	6	ファルネシルファルネソール	128.22 ± 2.17**
H	II	7	ゲラニルゲラニルファルソール	132.07 ± 3.58**
I	II	9	ソラネソール	123.24 ± 3.04
J	II	10	デカプレノール	116.36 ± 0.85
K	III	3	ファルネシルアセトン	109.61 ± 4.95
L	III	4	ゲラニルゲラニルアセトン	107.93 ± 5.23
M	IV		ユビキノン4	97.27 ± 5.36*

(t-test vs control ** P < 0.01 * P < 0.05)

構造式 I



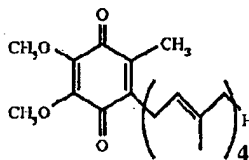
構造式 II



構造式 III



構造式 IV



【0052】

【図1】

【0053】表5および図1から明らかなように、本発明にかかるポリイソプレノイド誘導体は破骨細胞の形成を有意に抑制したが、これ以外の化合物は逆に促進しており、本発明にかかるゲラニルゲラニオール、メナテトレノンあるいはユビキノン4が、破骨細胞の形成を特異的に抑制する作用を有していることが明らかである。

【0054】さらに前記のように、本発明にかかるポリイソプレノイド誘導体は高い安全性も有しており、抗骨粗鬆症剤として、臨床にて極めて高い有用性が期待できる。

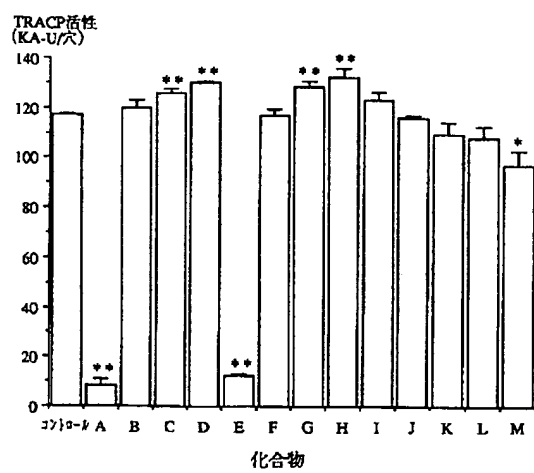
【0055】

【図面の簡単な説明】

【図1】 骨芽細胞と脾細胞の共存系における、各種被験化合物の破骨細胞の形成抑制作用を示した図である。

(平均±標準誤差で示す)

【図1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.